

УДК 616.216.1-002.3-003.2-08-039.76:615.37

*І.В. Калущий, О.Г. Плаксивий, О.О. Мазур, К.І. Яковець***ДИНАМІКА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСУДАТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГНІЙНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУЇТ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ТІОТРИАЗОЛІНУ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Вивчено особливості впливу тіотриазоліну на фібринолітичну активність ексудату верхньощелепних пазух при місцевому і загальному його застосуванні в комплексному лікуванні хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит. У 40 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит проводилося стандартне лікування без застосування тіотриазоліну (контрольна група), а в 53 хворих – лікування поєднувалося з місцевим та загальним використанням тіотри-

азоліну. Встановлено, що сумарна фібринолітична активність значно знижувалася в процесі лікування. Застосування тіотриазоліну вірогідно зменшувало неферментативний фібриноліз у сумарній фібринолітичній активності ексудату верхньощелепних пазух та скорочувало терміни лікування.

Ключові слова: синусит, ексудат, фібриноліз, тіотриазолін.

Вступ. Велике значення у виникненні і розвитку запалення біляносових пазух (БНП) відіграє стан імунологічної резистентності організму [15]. Особливо виражені порушення імунної відповіді організму спостерігаються при хронічних запальних процесах БНП [18]. Дані літератури вказують, що при хронічному синуситі порушуються майже усі ланки як клітинного [17], так і гуморального імунітету [19]. При цьому дефіцит або підвищений рівень певних показників імунітету може бути фактором прогнозу розвитку хронічного запального процесу в БНП [8]. Розвиток хронічного гнійного синуситу супроводжується більшим ступенем імунологічних розладів, що дає змогу охарактеризувати імунний профіль хворого на хронічний гнійний синусит як супресивний із переважною депресією клітинної ланки та активацією В-клітин [9].

Серед патологічних біохімічних процесів велика увага приділяється активації протеолізу, що тісно пов'язаний із фібринолізом та порушенням загального ферментативного гомеостазу організму [5].

Хронічний гнійний синусит є надзвичайно поширеним захворюванням верхніх дихальних шляхів. На захворювання навколоносових пазух страждає 14 % населення світу. За останні 10 років захворюваність на синусити у світі та в Україні, зокрема, невідомо зростає. За даними статистики, протягом 8-10 років кількість хворих на хронічний синусит збільшилась вдвічі, що становить 28-35% від стаціонарної та 15-16% від амбулаторної патології [4, 12]. Приблизно 50% дітей, що перенесли риносинусити, продовжують хворіти цими захворюваннями в дорослому віці [16]. Діагноз хронічного синуситу може бути визначений у разі тривалості захворювання понад 12 тижнів. Серед хронічних гайморитів виділяється гнійна, гнійно-поліпозна та поліпозна форми. Однією з причин цього може бути підвищення антибіотикорезистентності мікроорганізмів завдяки широкому застосуванню синтетичних антибактеріальних препаратів, що призвело до появи рецидивних форм синуситів, перебіг яких

характеризується розвитком автоалергії [6]. Для виникнення інфекційного процесу провідне значення, поряд із вірулентними властивостями збудника, має стан макроорганізму. Він визначається складним комплексом взаємопов'язаних факторів та механізмів і характеризує чутливість і резистентність до інфекції [10, 13].

Значну роль у розвитку хронічного запалення в БНП відіграють протеолітичні ферменти, які беруть участь не тільки в розщепленні різних білків, а й утворенні біологічно активних сполук, гемостазі, в запальних та імунних реакціях [2, 3]. Процеси протеолізу та фібринолізу пов'язані між собою [2, 3].

Незважаючи на значну кількість різноманітних засобів і методів лікування хворих на цю патологію, навіть при комплексному їх використанні частіше досягається лише фаза ремісії, ніж стійке видужування [7], що свідчить про необхідність подальшого вивчення клінічного перебігу мікробіологічних, біохімічних і імунологічних зрушень. Розробка раціональних, патогенетично обґрунтованих методів їх корекції сприятиме оптимізації лікування хворих на хронічні гнійні синусити, що є важливим завданням сучасної оториноларингології [14].

Ось чому адекватна і раціональна терапія хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із використанням лікарських засобів, що мають імуномодулюючі, мембраностабілізуювальні та антиоксидантні властивості, є виключно важливим фактором, що запобігає рецидивам та ускладненням запального процесу. Одним із напрямів в оптимізації лікування і запобіганні рецидивування захворювання у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит є застосування тіотриазоліну – препарату, що має виражені властивості мембранокоректора з гепатотропними, протишлемічними, мембраностабілізуювальними, антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями.

Мета дослідження. Вивчити вплив місцевого і загального застосування тіотриазоліну на

фібринолітичну активність ексудату верхньощелепних пазух у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

Матеріал і методи. Фібринолітична активність ексудату біляносових пазух була досліджена у 63 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, що перебували на стаціонарному лікуванні в ЛОР-центрі Обласної клінічної лікарні м. Чернівці. Діагноз встановлювався на підставі клінічних даних (головний біль, порушення носового дихання, слизово-гнійні чи гнійні виділення з носа, загальна слабкість, постійна втома, погіршення пам'яті), даних анамнезу (хворіють протягом декількох років), ЛОР-огляду (гіперемія та набряклість слизової носової порожнини, наявність виділень у носових ходах). При лікувально-діагностичних пункціях та промиваннях пазух у всіх пацієнтів встановлено зменшення об'єму верхньощелепних синусів та слизово-гнійні або гнійні виділення в промивній рідині.

Ексудат із верхньощелепних пазух забирався при проведенні лікувально-діагностичних пункцій при госпіталізації хворого та при виписці із стаціонару.

При визначенні фібринолітичної активності ексудату з верхньощелепних пазух використовували азофібрин фірми "Simko Ltd" (Львів). У пробірку, що містить 1,5 мл боратного буфера (рН 9,0) і 1 мг азофібрину додавали 0,25 мл промивної рідини (сумарна фібринолітична активність). Паралельно проводили визначення неферментативної фібринолітичної активності в пробірках, що містять 1,5 мл боратного буфера, 1 мг азофібрину і епсилон-амінокапронову кислоту в кінцевій концентрації 3 %. Всі пробірки інкубували у водяному термостаті ТПС-20 при 370 С протягом 30 хв. Після інкубації у всі пробірки додавали 2,0 мл дистильованої води і залужували середовище 5М розчином NaOH (50 мкл). Потім фільтрували вміст пробірок для видалення непрореагованого азофібрину і визначали екстинцію розчинів на спектрофотометрі СФ – 46 ($\lambda = 440$ нм) проти розчину порівняння (0,5 мл дистильованої води, 1,5 мл боратного буфера, 1 мг азофібрину і епсилон-амінокапронова кислота). Фібринолітичну активність визначали в одиницях екстинції на 1 мл промивної рідини за 1 год:

$$\text{СФА} = E_{440} \times 2 \times 4 = E_{440}/\text{мл/год}$$

$$\text{НФА} = E_{440} \times 2 \times 4 = E_{440}/\text{мл/год}$$

$$\text{ФФА} = \text{СФА} - \text{НФА} = E_{440}/\text{мл/год},$$

де: СФА – сумарна фібринолітична активність,

НФА – неферментативна фібринолітична активність,

ФФА – ферментативна фібринолітична активність,

E_{440} – екстинція розчину,

4 – коефіцієнт перерахунку на 1 мл рідини,

2 – коефіцієнт перерахунку на 1 год терміну інкубації [11].

Одержані результати досліджень проаналізовані за допомогою методів варіаційної статисти-

ки з використанням середньої арифметичної (М) та похибки середньої ($\pm m$). Достовірність відмінностей між середніми величинами вибірок проводили з використанням t-критерію Стюдента. Різниці середніх і відносних частот вважали значущими при рівні достовірної ймовірності (Р) менше 0,05. Статистичне опрацювання проводили за допомогою програмного продукту Statistica for Windows 5.0 (Statsoft, USA).

Результати дослідження та їх обговорення.

Усім пацієнтам контрольної групи (n=40) призначалося консервативне лікування, що включало: пункції та промивання верхньощелепних пазух ізотонічним розчином із подальшим введенням у пазухи розчинів антибіотиків, глюкокортикоїдів, застосування судинорозширювальних та антисептичних крапель у ніс, фізіотерапевтичні процедури, пероральне та парентеральне призначення антибіотиків, десенсибілізуюча терапія. Хворим основної групи (n=53) до комплексу лікування включено місцеве введення у верхньощелепні пазухи 1 % розчину тіотриазоліну (виробник: АТ «Галичфарм», м. Львів) в комбінації з його загальним (парентеральним) застосуванням (2,5 % розчин по 2,0 мл один раз на день протягом 10 днів).

Після проведеного лікування загальний стан хворих поліпшився, при виписці відзначалося зникнення суб'єктивних ознак запалення біляносових пазух, відновлення носового дихання, промивна рідина не містила патологічних виділень, збільшувався об'єм пазух.

Середній термін лікування осіб основної групи зменшився на 1,95 і становив $9,17 \pm 0,82$ проти осіб контрольної групи $11,12 \pm 0,94$ ($p < 0,05$).

При дослідженні ексудату біляносових пазух сумарна фібринолітична активність до лікування в осіб обох груп становила $0,43 \pm 0,11$ і складалася більшою частиною з неферментативної активності – $0,24 \pm 0,05$ (55,8 %), ферментативна ж активність становила $0,19 \pm 0,05$ (44,2 %). У процесі лікування відмічено вірогідне ($p < 0,01$) зменшення сумарної фібринолітичної активності $0,28 \pm 0,02$ у хворих основної групи і $0,21 \pm 0,08$ у хворих контрольної групи (табл. 1).

При аналізі співвідношення ферментативної та неферментативної активності виявлено зменшення ферментативного фібринолізу до лікування (44,2 %) та збільшення його частки в процесі лікування (52,3 % і 50,7 %). З наведеної таблиці видно, що після лікування ферментативний фібриноліз у осіб основної групи вірогідно ($p < 0,05$) був вищим, ніж в осіб контрольної групи ($0,145 \pm 0,010$ проти $0,107 \pm 0,020$).

Отже, при вивченні фібринолітичної активності ексудату верхньощелепних пазух хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит встановлено значну активацію неферментативного фібринолізу перед початком лікування при першій лікувально-діагностичній пункції, що характерно для запального процесу [1]. Сумарна фібринолітична активність у процесі лікування змен-

Таблиця 1

Стан фібринолітичної активності ексудату верхньощелепних пазух (Е440/мл/год) у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит після проведеного лікування ($m \pm M$)

Групи	СФА	НФА	ФА
Контрольна (n=40)	0,213±0,080 (100 %)	0,105±0,060 (49,3 %)	0,108±0,020 (50,7 %)
Основна (n=53)	0,279±0,030 (100 %)	0,133±0,010 (47,7 %)	0,146±0,010* (52,3 %)

Примітка. * – статистично вірогідно відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

шувалася майже на половину, при тому ж збільшувалася частка ферментативного фібринолізу. Ферментативний фібриноліз був вірогідно ($p < 0,05$) вищий в осіб основної групи, які замість глюкокортикоїдів отримували тіотриазолін, що вказує на доцільність і переваги його застосування при лікуванні хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

Висновки

1. При комплексному лікуванні хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з використанням тіотриазоліну відзначено більш швидкий регрес запального процесу, що відповідно призвело до зменшення на 1,95 середнього ліжка-дня.

2. Сумарна фібринолітична активність ексудату верхньощелепних пазух у процесі лікування зменшувалася майже наполовину, при тому ж збільшувалася частка ферментативного фібринолізу; в осіб основної групи показники ферментативного фібринолізу були вірогідно вищими після проведеного лікування, що підтверджує ефективність застосування тіотриазоліну.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення біохімічних та імунологічних показників при гнійних запальних процесах гайморових пазух з використанням сучасних методик дослідження протеолізу, фібринолізу, визначення основних імунокомпетентних клітин, дослідження рівня імуноглобулінів та секреторного Ig A в ротоглотковому секреті і пунктатах з верхньощелепних пазух, дослідження рівня цитокінів (IL-1, IL-10 у промивній рідині з верхньощелепних пазух), дозволить поглибити уявлення про патогенез хронічного гнійного верхньощелепного синуситу і розробити та удосконалити методи лікування із застосуванням препаратів із імуномодуючою дією, зокрема тіотриазоліну.

Література

- Братчик А.М. Клінічні проблеми фібринолізу / Братчик А.М. – К.: Здоров'я, 1993. – 343 с.
- Веремеєнко К.Н. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Веремеєнко К.Н. – К.: Моріон, 2000. – 320 с.
- Веремеєнко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / Веремеєнко К.Н., Голобородько В.П., Кизим А.И. – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
- Гладуш Ю.И. Синуситы. клиническое руководство в таблицах и схемах / Гладуш Ю.И., Тышко Ф.А., Скипчок С.В. – К.: Б/и, 2000. – 56 с.
- Дослідження протеолітичних ферментів плазми крові у хворих на поліпозний риносинусит до та після лікування / Д.І. Заболотний, Ю.В. Шукліна, Ю.Г. Клись [та ін.] // Ринологія. – 2014. – № 3. – С. 15-20.
- Застосування комбінованого ензимного препарату в комплексній терапії хворих на хронічний гнійний гайморит / Д.І. Заболотний, К.М. Веремеєнко, Ю.В. Кікоть [та ін.] // ЖВНГХ. – 2001. – № 5. – С. 28-36.
- Заболотний Д.И. Современные методы консервативного лечения больных острым и хроническим экссудативным синуситом / Д.И. Заболотний // ЖУНГБ. – 1989. – № 6. – С. 3-9.
- Левицька С.А. Показники системного імунітету в дітей, хворих на гнійний синусит / С.А. Левицька // Клін. та експерим. патол. – 2010. – Т. IX, № 2 (32). – С. 50-52.
- Левицька С.А. Показники системного імунітету, факторів і механізмів неспецифічної резистентності залежно від типу хронічного запалення в навколоносових пазухах у дітей / С.А. Левицька // Бук. мед. вісник. – 2013. – Т. 17, № 3 (67), ч. 2. – С. 41-44.
- Мітін Ю. В. Сучасний підхід до лікування пацієнтів із захворюваннями носа та навколоносових пазух / Ю.В. Мітін, Л.Р. Джурко, С.В. Кур'янов // Ж. вуш., нос. і горл. хвороб. – 2001. – № 3. – С. 38-43.
- Плаксивий О.Г. Клінічний перебіг, мікробіологічна характеристика та оптимізація лікування гнійних синуситів з урахуванням хроноритму: автореф. дис...на здобуття наук.ступеня канд. мед. наук: 14.01.19 / Плаксивий Олександр Григорович. – К., 1996. – 22 с.
- Тарасов Д.И. Частота и структура хронических заболеваний уха, горла и носа среди населения и их динамика / Д.И. Тарасов, А.Б. Морозов // Вестн. оториноларингол. – 1991. – № 2. – С. 12-14.
- Цимар А.В. Деякі аспекти комплексного лікування гострих синуситів / А. В. Цимар // Ж. вуш., нос. і горл. хвороб. – 2004. – № 3-с. – С. 96-97.
- Brook I. Microbiology of the transition from acute to chronic sinusitis / I.Brook, E.H.Frazier, P.A. Foote // J. Med. Microbiol. – 1996. – Vol. 45, № 5. – P. 137-139.
- Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps / X. Wang, Z. Dong, D.D. Zhu [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2006. – Vol. 115, № 6. – P. 450-456.
- Galen B.A. Chronic recurrent sinusitis. Recognition and treatment / B.A.Galen // Lippincotts Prim. care Pract. – 1997. – Vol. 1, № 2. – P. 183-198.
- Helper Cell Population and Eosinophilia in Nasal Polyps / W. Cheng, C. Zheng, J. Tian, G. Shi // J. Investig. AUerrol. Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 17 (5). – P. 297-301.
- Otto B.A. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / B.A. Otto, S.E. Wenzel // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 16, № 3. – P. 270-274.
- Van Cauwenberge P. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis / P. Van Cauwenberge, H. Van Hoecke // Current allergy and asthma reports. – 2006. – Vol. 6 (6). – P. 487-494.

**ДИНАМИКА ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКССУДАТА У БОЛЬНЫХ
НА ХРОНИЧЕСКИЙ ГНОЙНЫЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ СИНУИТ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТИОТРИАЗОЛИНА**

И.В. Калущкий, А.Г. Плаксивый, О.А. Мазур, К.И. Яковец

Резюме. Изучено особенности влияния тиотриазолина на фибринолитическую активность экссудата верхнечелюстных пазух при местном и общем его применении в комплексном лечении больных на хронический гнойный верхнечелюстной синусит. У 40 больных на хронический гнойный верхнечелюстной синусит проводилось стандартное лечение без применения тиотриазолина (контрольная группа), а в 53 больных – лечение сочеталось с местным и общим применением тиотриазолина. Установлено, что суммарная фибринолитическая активность значительно снижалась в процессе лечения. Применение тиотриазолина достоверно понижало неферментативный фибринолиз в суммарной фибринолитической активности экссудата верхнечелюстных пазух и сокращало сроки лечения.

Ключевые слова: синусит, экссудат, фибринолиз, тиотриазолин.

**DYNAMICS OF EXUDATE FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC
PURULENT SINUSITIS IN A COMPREHENSIVE TREATMENT USING THIOTRIAZOLINE**

I.V. Kalutskyi, O.G. Plaksivyi, O.O. Mazur, K.I. Iakovets

Abstract. The peculiarities of the thiotriazolinum influence on the exudate fibrinolytic activity of maxillary sinuses with local and general application in a multimodality therapy of patients with chronic purulent maxillary sinusitis have been studied. A standard course of treatment without thiotriazolinum application (control group) was carried out in 40 patients with chronic purulent maxillary sinuses and in 53 patients the treatment was combined with a local and general application of thiotriazolinum. It has been established that the total fibrinolytic activity was significantly reduced in the process of treatment. Thiotriazolinum application probably decreased non-enzymatic fibrinolysis in total exudate fibrinolytic activity of maxillary sinuses and shortened the term of treatment.

Key words: sinusitis, exudate, fibrinolysis, thiotriazolinum.

Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 3 (79). – P. 84-87

Надійшла до редакції 12.06.2016 року